

## (54) 2H-INDAZOLE DERIVATIVE

(11) 62-87572 (A) (43) 22.4.1987 (19) JP

(21) Appl. No. 60-227094 (22) 11.10.1985

(71) OTSUKA PHARMACEUT CO LTD (72) MICHIMARU SUGAWARA(2)

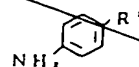
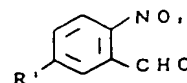
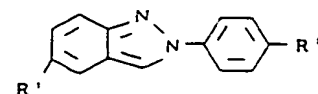
(51) Int. Cl.: C07D231/56//A61K31/415

**NEW MATERIAL:** The 2H-indazole derivative of formula I [ $R^1$  is halogen;  $R^2$  is lower alkoxy carbonyl (lower alkyl) or carboxy (lower alkyl)] or its salt.

**EXAMPLE:** 5-Chloro-2-(4-methoxycarbonylmethylphenyl)-2H-indazole.

**USE:** An anti-inflammatory agent, analgesic and antipyretic. It has little side effect such as ulcer-inducing action.

**PREPARATION:** The compound of formula I can be produced e.g. by reacting the compound of formula II with the compound of formula III in a proper solvent in the presence of a condensation agent and reacting the reaction product with a phosphorus compound.



## (54) PRODUCTION OF QUATERNARY AMMONIUM SALT

(11) 62-87573 (A) (43) 22.4.1987 (19) JP

(21) Appl. No. 60-224831 (22) 11.10.1985

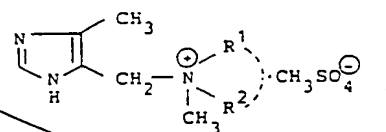
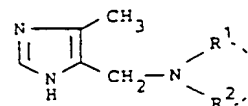
(71) BANYU PHARMACEUT CO LTD (72) KIYOBUMI ISHIKAWA(1)

(51) Int. Cl.: C07D233/64

**PURPOSE:** To obtain the titled compound useful as an intermediate for producing a remedy for ulcer having histamine  $H_2$ -receptor antagonistic effect, in high yield and purity, by alkylating an imidazole derivative in a polar solvent using inexpensive dimethyl sulfate as the alkylation agent.

**CONSTITUTION:** The objective 5-methyl-imidazolylmethyl quaternary ammonium salt of formula II [e.g. diethylmethyl-(5-methylimidazol-4-yl)-methyl ammonium methylsulfate] can be produced by reacting an imidazole derivative of formula I ( $R^1$  and  $R^2$  are lower alkyl;  $R^1$  and  $R^2$  may together form an alkylene which may contain oxygen atom in the carbon chain) (e.g. 4-diethylaminomethyl-5-methyl-imidazole) with dimethyl sulfate in a polar solvent such as water, methanol, their mixture, etc., preferably at room temperature.

**USE:** Intermediate for producing cimetidine, etintidine, etc.



## (54) NOVEL N-SUBSTITUTED 3,4-DIHYDROPYRIMIDIN-2-ONE DERIVATIVE, PRODUCTION THEREOF AND REMEDY FOR CIRCULATORY DISEASE CONTAINING SAME

(11) 62-87574 (A) (43) 22.4.1987 (19) JP

(21) Appl. No. 60-228281 (22) 14.10.1985

(71) SUNTORY LTD (72) SHIYUUREN CHIYOU(1)

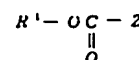
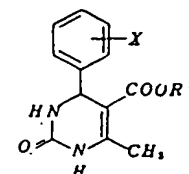
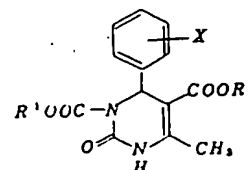
(51) Int. Cl.: C07D239/22, A61K31/505

**NEW MATERIAL:** The compound of formula I [ $X$  is H, nitro or halogen;  $R^1$  is alkyl,  $-(CH_2)_n-Y$  ( $Y$  is aryl, etc.;  $n$  is 0-5) or  $-(CH_2)_m-NR^3R^4$  ( $m$  is 1-3;  $R^3$  and  $R^4$  are alkyl, aryl, aralkyl or arylalkenyl);  $R^2$  is alkyl] and its acid addition salt.

**EXAMPLE:** 3,5-Diethoxycarbonyl-4-methyl-4-(3-nitrophenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2-one.

**USE:** Remedy for circulatory diseases.

**PREPARATION:** The objective compound can be produced e.g. by reacting the compound of formula II with a base such as sodium hydride, sodium butoxide, triethylamine, etc., and then with a haloformic acid ester derivative of formula III ( $Z$  is halogen).



Applicants: Wai C. Wong, et al.

Serial No.: 08/858/017

Filed: May 16, 1997

Exhibit 3

28 8 45

ref. 5

⑪ 公開特許公報 (A)

昭62-87574

⑫ Int. Cl.

C 07 D 239/22  
A 61 K 31/505

識別記号

ABN  
ABP  
ABS  
ABU

庁内整理番号

7166-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)4月22日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全12頁)

⑭ 発明の名称 新規なN置換3, 4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体、その製造法及び循環器系疾患治療剤

⑮ 特 願 昭60-228281

⑯ 出 願 昭60(1985)10月14日

⑰ 発 明 者 長 秀 連 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内

⑱ 発 明 者 宮 崎 由 美 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー株式会社生物医学研究所内

⑲ 出 願 人 サントリー株式会社 大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

⑳ 代 理 人 弁理士 湯 浅 恭 三 外5名

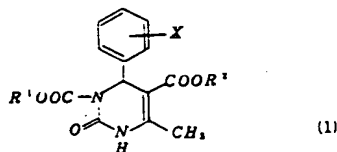
明 細 書

1. ( 発 明 の 名 称 )

新規なN置換3, 4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体、その製造法及び循環器系疾患治療剤

2. ( 特 許 請 求 の 範 囲 )

(1) 一般式



式中Xは水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子を表わし；R'は炭素数1から10の直鎖、分枝、環状、直鎖-環状アルキル基、基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y (ここでnは0~5の整数を表わし；Yは置換または非置換アリール基、または基-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="515 745 565 765"/>-A (ここでAは、置換または非置換アラキル基を表わす。)を表わす。)、または基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="385 795 415 825"/> (ここでmは1から3の整数

を表わし、R'およびR''は同一もしくは異なるアルキル基、アリール基、アラキル基またはアリールアルケニル基を表わす。)を表わし；R''は炭素数1から5の直鎖、分枝、環状、直鎖-環状アルキル基を表わす。>

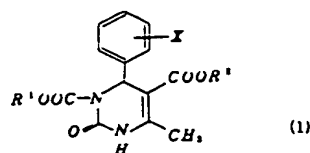
を有する新規N置換3, 4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体またはその塩類として適当な添加塩。

(2) Yがフェニル基、ジフェニル基または基

-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="635 615 685 635"/>-A (ここでAは、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ジフェニルメチル基、ジフェニルエチル基またはジフェニルプロピル基を表わす。)である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(3) R'およびR''がメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、フェニル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、ステリル基、フェニルプロベニル基またはフェニルブテニル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(4) 一般式



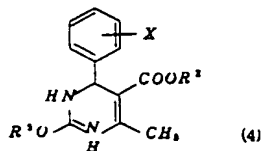
＜式中Xは水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子を  
表わし；R'は炭素数1から10の直鎖、分枝、  
環状、直鎖-環状アルキル基、基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y  
(ここでnは0～5の整数を表わし、Yは置換ま  
たは非置換アリール基、または基-N<img alt="piperidine ring" style="vertical-align: middle;"/>-A  
(ここでAは、置換または非置換アラルキル基を  
表わす。)を表わす。)、または基  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N<img alt="pyrrolidine ring" style="vertical-align: middle;"/>-R<sup>2</sup> (ここでmは1から3の整数  
を表わし、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一もしくは異なるアル  
キル基、アリール基、アラルキル基またはアリ  
ールアルケニル基を表わす。)を表わし；R<sup>2</sup>は  
炭素数1から5の直鎖、分枝、環状、直鎖-環状  
アルキル基を表わす。＞

を有する新規N置換3,4-ジヒドロピリミジン  
-2-オン誘導体およびその医薬として適当な酸



(式中R<sup>1</sup>は前記定義に同じである。)

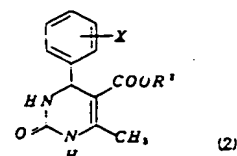
で表わされるアルコールと反応させ、所望により、  
さらに医薬として適当な酸で処理するか、  
または、(c)上記3,4-ジヒドロピリミジン-2-  
オン誘導体(2)を金属塩基と反応させた後、エノ  
レートの保護基R<sup>3</sup>を導入することにより一般式  
(4)



(式中R<sup>3</sup>およびXは前記定義に同じであり、R<sup>1</sup>  
はエノレートの保護基である。)

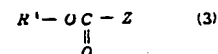
の化合物を得、これを塩基、次いで上記ハロギ酸  
エステル誘導体(3)と反応させた後、保護基R<sup>3</sup>を  
酸で加水分解して式(1)の化合物とし、所望により、  
さらに医薬として適当な酸と処理することを特徴  
とする方法。

付加の製造方法であつて、(a)一般式(2)



(式中XおよびR<sup>1</sup>は前記定義に同じである。)

で表わされる化合物を塩基、次いで一般式(3)



(式中R<sup>1</sup>は上記定義に同じであり、Zはハロゲ  
ン原子を表わす。)

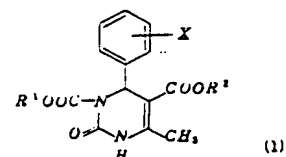
で表わされるハロギ酸エステル誘導体と反応させ、  
所望により、さらに医薬として適当な酸で処理す  
るか、

または、(b)上記3,4-ジヒドロピリミジン-2-  
オン誘導体(2)を塩基、次いでホスゲンまたはト  
リクロロメチルクロロギ酸エステル(ホスゲンダ  
イマー)と反応させ、さらに有機アミン存在下、  
一般式(5)

(5) 塩基が金属ハイドライドである特許請求の範  
囲第4項記載の方法。

(6) 保護基R<sup>3</sup>が低級アルコキシアルキル基であ  
る特許請求の範囲第4項記載の方法。

(7) 一般式



＜式中Xは水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子を  
表わし；R'は炭素数1から10の直鎖、分枝、  
環状、直鎖-環状アルキル基、基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y  
(ここでnは0～5の整数を表わし；Yは置換ま  
たは非置換アリール基、または基-N<img alt="piperidine ring" style="vertical-align: middle;"/>-A  
(ここでAは、置換または非置換アラルキル基を  
表わす。)を表わす。)、または基  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N<img alt="pyrrolidine ring" style="vertical-align: middle;"/>-R<sup>2</sup> (ここでmは1から3の整数  
を表わし、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一もしくは異なるアル  
キル基、アリール基、アラルキル基またはアリ  
ールアルケニル基を表わす。)>

アルケニル基を被わす。)を表わし;  $R^1$  は炭素数1から5の直鎖、分枝、環状、直鎖-環状アルキル基を被わす。>

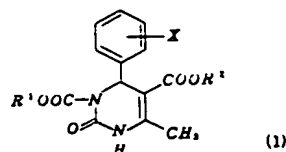
を有する新規N置換3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体またはその医薬として適当な賦付加塩を有効成分として含む循環系疾患治療剤。

### 3. (発明の詳細な説明)

#### 産業上の利用分野

本発明は、

一般式



式中Xは水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子を表わし;  $R^1$  は炭素数1から10の直鎖、分枝、環状、直鎖-環状アルキル基、基 $-(CH_2)_n-Y$  (ここでnは0~5の整数を表わし; Yは置換または非置換アリール基、または基 $-N \text{---} A$

#### 従来の技術

近年、新しいタイプの循環器障害治療薬として脚光を浴びてきたカルシウム拮抗薬( $Ca^{++}$ 拮抗薬)は広範な薬効を示し、不整脈などに有効であつて、現在これらの治療に使用されているばかりでなく、最近では動脈硬化の防止や制ガン剤の作用増強などに有効であることが判明し、適応症がさらに増加しつつある。

現在知られているカルシウム拮抗薬としては、ニフェジピン(Nifedipine)、ニカルジピン(Nicardipine)、ベラパミル(Verapamil)、ジルチアゼム(Diltiazem)、などがある。

現在までニフェジピンをはじめとするジヒドロピリジン誘導体の研究は数多くなされており、血管拡張作用、降圧作用などの興味ある薬理作用を示すことが知られている。しかしながら、作用持続時間、臓器選択性、元や熱などに対する安定性、および副作用などの特性にまだ問題を残している。

#### 発明が解決しようとする問題点

本発明者らは上記特性を改善したカルシウム拮

(ここでAは、置換または非置換アルキル基を被わす。)を表わす。)、または基 $-(CH_2)_m-N \text{---} R^2$  (ここでmは1から3の整数を表わし、 $R^2$ および $R^3$ は同一もしくは異なるアルキル基、アリール基、アラルキル基またはアリールアルケニル基を表わす。)を表わし;  $R^1$  は炭素数1から5の直鎖、分枝、環状、直鎖-環状アルキル基を表わす。>

を有する新規N置換3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体またはその医薬として適当な賦付加塩、その適当な方法およびこれを有効成分として含む循環器系疾患治療剤に關する。

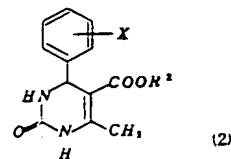
上記一般式(1)で表わされる新規N置換3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体は血圧降下作用、末梢血管拡張作用、冠動脈拡張作用、脳血管拡張作用および腎血管拡張作用等の優れた薬理作用を有し、しかもそれらの作用時間が長く、副作用が弱いので、降圧薬、脳循環代謝改善薬、抗狭心症薬等の循環器系疾患治療剤として有効である。

抗薬を創製すべく鋭意研究を重ねた。その結果、前記一般式(1)で表わされるN置換3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体が安定で、かつ薬理作用の持続性、安全性に優れ、強い血管拡張作用を有することを見出し、本発明を完成した。

#### 問題を解決するための手段

本発明に従えば前記一般式(1)で表わされる新規N置換3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体およびその賦付加塩が提供される。

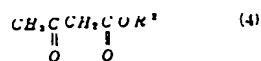
前記一般式(1)で表わされるN置換3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体は一般式(2)



(式中 $R^1$ およびXは前記一般式(1)に同じである。)を有する中間体化合物を経由して合成される。

中間体化合物(2)は、文献公知の方法(カール・ホルカー(Carl Holker)ら、J.A.C.S. 55、

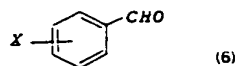
3361 (1933); アリ・エーサン (Ali Ehsan) ら、パキスタン・ジマール・オブサイエンティフィック・アンド・インダストリアル・リサーチ (Pakistan J. Sci. Ind. Res.) 10 (1), 83-5 (1967) によつて合成される。即ち式(4)



(式中  $\text{R}^1$  は前記定義に同じである。)

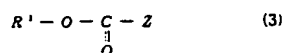
で示されるアセトアセート誘導体を 10%  $\text{HCl}$  -  $\text{R}^1\text{OH}$  (式中  $\text{R}^1$  は前記定義に同じである。)

溶液中、次式(6)



(式中  $\text{X}$  は前記定義に同じである)

で表わされるベンズアルデヒド誘導体、および尿素 ( $\text{NH}_2\text{CONH}_2$ ) と、室温から 100℃、好ましくは 50℃ で加熱処理することにより、中間体化合物(2)とする。



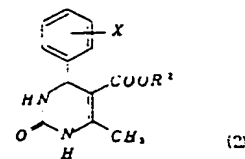
(式中  $\text{R}^1$  および  $\text{Z}$  は前記定義に同じである。)

で表わされるハロギン酸エステル誘導体と反応させるか、または、(b) 前記中間体(2)を前述の塩基、次いでホスゲンまたはトリクロロメチルクロロギン酸エステル (ホスゲンダイマー) と -78℃ 付近、好ましくは -23℃ で反応させ、さらに有機アミン存在下、一般式(5)

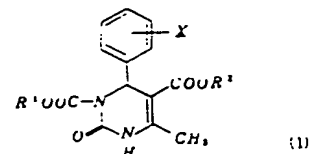


(式中  $\text{R}^1$  は前記定義に同じである。)

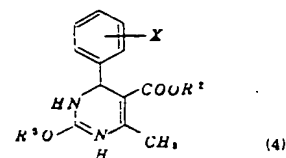
で表わされるアルコールと反応させるか、または (c) 前記中間体(2)を金属ハイドライド、金属アルコールシド等の金属塩基好ましくは水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムブトキシド、カリウムブトキシドなどと反応させた後に、メトキシメチル基、メトキシジメチルメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基等のエノレートの保護基  $\text{R}^2$  を導入することにより一般式(4)



本発明化合物である一般式(1)



(式中  $\text{X}$ 、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は前記定義に同じである) で表わされる  $N$  置換 3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体(1)は、(a) 前記中間体(2)を、塩基ハイドライド、金属アルコールシド、トリアルキルアミン等の塩基 (好ましくは、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムブトキシド、カリウムブトキシド、トリエチルアミンなど)、次いで一般式(3)



(式中  $\text{R}^1$ 、 $\text{X}$  および  $\text{R}^2$  は前記定義に同じである) の化合物を得、これを前述の塩基次いで上記ハロギン酸エステル誘導体(3)と反応させた後、保護基  $\text{R}^2$  を脱離またはルイス酸などの酸で加水分解する方法により得られる。この  $N$  置換 3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体(1)を合成するにあたり、全工程において使用する溶媒は、アルコール系、エーテル系、塩素系、あるいはアミド系であることが望ましい。方法(b)で使用する有機アミンはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 $N,N$ -ジエチルアニリン、 $N,N$ -ジメチルアニリン、または  $N,N$ -ジメチルアミノピリジンである。

このようにして合成することができる新規  $N$  置換 3,4-ジヒドロピリミジン誘導体(1)の 4 位置

換基は、フェニル基、ニトロフェニル基、またはハロフェニル基；3位エステル置換基 $R^1$ は炭素数1～10の直鎖、分枝、環状、直鎖-環状のアルキル基、または基、

$-(CH_2)_n-Y$  (ここで $n$ は0～5の整数を表わし、

$Y$ は置換または非置換アリール基、または基

$-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} A$  (ここで $A$ は、置換または非置換アルキル基を表わす。)を表わす。)、または基

$-(CH_2)_m-N \begin{array}{c} R^1 \\ R^2 \end{array}$  (ここで $m$ は1から3の整数を表わし、 $R^1$ および $R^2$ は同一もしくは異なるアルキル基、アリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基を表わす。); 5位エステル置換基

$R^2$ は炭素数1から5の直鎖、分枝、環状、直鎖-環状アルキル基である。

本発明の一般式(1)で表わされる化合物は、前述した反応後、吸着カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、再結晶、蒸留などの一般的な方法により精製することができるし、又は塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸などの有機酸で処理し、再結

晶、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、パラフィン、セチルアルコール、ステアリン酸エステル、カオリン、ベントナイト、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、水、エタノール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコールなどがあげられる。

注射により非経口投与に際しては、本化合物の水懸塩を滅菌蒸留水、または滅菌生理食塩水に溶解しアンフルに封入して注射製剤とする。必要により安定化剤、および/もしくは緩衝物質を含有させてもよい。

本発明化合物(1)の経口投与に対する1日当りの投与量は成人1日当り、5～500mgが適当である。当然のことながら、投与する時の状態により、適宜増減されるべきである。

#### 実施例

以下の実施例及び参考例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明を参考例および実施例の範囲に限定するものではないことは言うまで

ない。吸着クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィーを用い精製することができる。

#### 作用

このようにして得られた本発明化合物(1)はラングンドルフ法による血管拡張作用、又は水浴法による血栓形成において強い持続時間、強い血管拡張作用、止血作用を示した。

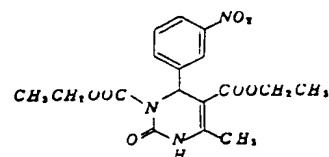
すなわち、本発明の化合物はモルモットに對し、優れた冠血管拡張作用を示し、又、犬に對し非冠に對した冠血管血流増加、冠血管血流減少および全身血圧低下をもたらす。それ故に本化合物は冠状動脈疾患、脳血管疾患および血圧に對する処置に有用である。

本発明化合物(1)は単独で、または他の組成物と共に、たとえば錠剤、トローチ剤、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、アンフル剤、坐剤などの形態で使用することができる。他の組成物としては、例えばデンプン、デキストリン、蔗糖、乳糖、ケイ酸、カルボキシメチルセルロース、セルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、グリセリン、

もない。

#### 実施例 A-a

3, 5-ジエトキシカルボニル-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 4-ジヒドロピリミジン-2-オン(化合物1)



5-エトキシカルボニル-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 4-ジヒドロピリミジン-2-オン100mgを50%水素化ナトリウム24mgのテトラヒドロフラン(THF)溶液20mlに氷冷下加え20分攪拌後、ニチルクロロギ酸エステル2.84mlを加え室温で20分反応させた。反応液を飽和食塩水で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を溜去後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し(展開溶媒: 3%メタノール-クロロホルム)粗結晶を得た。C

れを酢酸エチル-ヘキサン溶液から再結晶して目的化合物113mg(91%)を得た。

実施例A-aの方法に従い

5-エトキシカルボニル-3-*n*-ヘプタロキシカルボニル-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン(化合物2)

5-シクロプロピルメトキシカルボニル-3-*n*-ヘプタロキシカルボニル-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン(化合物4)

5-エトキシカルボニル-3-*n*-ヘプタロキシカルボニル-6-メチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン(化合物5)

を得た。前記化合物の物性データを表1に示す。

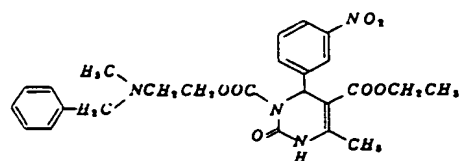
#### 実施例 A-b

3-(3,3-ジフェニル-プロピロキシカルボニル)-5-エトキシカルボニル-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロ

ゲルカラムクロマトグラフィーに付し(溶出溶媒:1%メタノール-クロロホルム)目的化合物235mg(13%)を得た。該化合物の物性データを表1に示す。

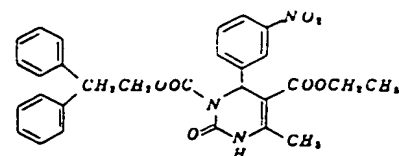
#### 実施例 B

3-{2-(*N*-ベンジル-*N*-メチルアミノ)エトキシカルボニル}-5-エトキシカルボニル-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン(化合物3)



5-エトキシカルボニル-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン100mgを、50%水酸化ナトリウム16mgのTHF溶液2mlに氷冷下に加え、20分撹拌した。(反応液①)別の容器のトリク

ロロメチルクロロギ酸エステル(ホスゲンダイマー)



5-エトキシカルボニル-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン100mgを50%水酸化ナトリウム16mgのTHF溶液2mlに氷冷下に加え、20分撹拌した(反応液①)。

別に、3,3-ジフェニル-1-プロパノール140mgおよび*N,N*-ジエチルアニリン106μlのTHF溶液3mlに、氷冷下トリクロロメチルクロロギ酸エステル(ホスゲンダイマー)44μlを加え15分撹拌後、不溶物を除去した(反応液②)。

この反応液②を反応液①に氷冷下に加え、室温で5時間反応させた後飽和食塩水で希釈しクロロホルムで抽出した。抽出液を留去後、残渣をシリカ

クロロメチルクロロギ酸エステル(ホスゲンダイマー)40μlのTHF溶液5mlに、上記反応液①とトリエチルアミン275μlを-23℃で加えた。1時間撹拌後、反応液を0℃に昇温し、2-(*N*-ベンジル-*N*-メチルアミノ)エタノール330mgのTHF溶液5mlを加え、1時間撹拌後、さらに室温で1時間反応させた。反応液を飽和食塩水で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:5%メタノール-クロロホルム)に付し、さらにシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:5%メタノール-クロロホルム)に付して目的化合物62mg(38%)を得た。実施例Bの方法に従い

3-{2-(*N*-ベンジル-*N*-メチルアミノ)エトキシカルボニル}-5-シクロプロピルメトキシカルボニル-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン(化合物7)

3-{2-(*N*-ベンジル-*N*-メチルアミノ)

エトキシカルボニル}-4-(3-クロルフエニル)-5-エトキシカルボニル-6-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン(化合物8)

3-{2-(4-ジフエニルメチル-1-ピペラジニル)エトキシカルボニル}-5-エトキシカルボニル-6-メチル-4-(3-ニトロフエニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン(化合物9)

3-{2-(N-ベンジル-N-シナミルアミノ)エトキシカルボニル}-5-エトキシカルボニル-6-メチル-4-(3-ニトロフエニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン(化合物10)

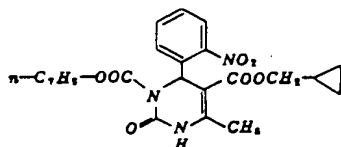
を得た。上記化合物の物性データを表1に示す。  
尚、実施例Bの実施に準じ、一般式(5)



で表わされるアルコール類のうち市販されていないものについては合成を行なったので物性データを以下に示す。

#### 実施例 C

5-シクロプロピルメトキシカルボニル-3-n-ヘプタロキシカルボニル-6-メチル-4-(2-ニトロフエニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン(化合物6)



5-シクロプロピルメトキシカルボニル-6-メチル-4-(2-ニトロフエニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン300mgを、

50%水素化ナトリウム48mgのヘキサメチルホスホトリアミド(HMPA)溶液5mlに氷冷下に加え、室温で40分撹拌した。この反応液に氷冷下、クロロメチルメチルエーテル93μlを加え、室温で2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を留去後、5-シクロプロ

2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)ニタノール

NMRスペクトルデータ(270MHz, δ, ppm)

2.33(3H, s), 2.60(2H, t, J=5Hz), 2.78(1H, d, s), 3.56(2H, s), 3.63(2H, t, J=5Hz), 7.28-7.32(5H, m)

2-(4-ジフエニルメチル-1-ピペラジニル)ニタノール

NMRスペクトルデータ(270MHz, δ, ppm)

2.25-2.90(11H, m), 3.58(2H, t, J=5Hz), 4.22(1H, s), 7.14-7.42(10H, m)

3-(N-ベンジル-N-シナミルアミノ)エタノール

NMRスペクトルデータ(270MHz, δ, ppm)

2.71(2H, t, J=5Hz), 2.76(1H, d, s), 3.29(2H, d, J=7Hz), 3.60(2H, t, J=5Hz), 3.68(2H, s), 6.18-6.30(1H, m), 6.50(1H, d, J=16Hz), 7.19-7.37(10H, m)

ピルメトキシカルボニル-2-メトキシメチルオキシ-6-メチル-4-(2-ニトロフエニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-2-オンの粗結晶182mg(52%)を得た。(融点120-122℃; 再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

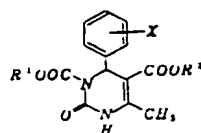
上記化合物の粗結晶58mgを50%水素化ナトリウム9mgのTHF溶液8mlに氷冷下に加え、室温で20分撹拌後、さらにn-ヘプタクロロギ酸エステル27μlを氷冷下に加え、室温で20分反応させた。反応液を飽和食塩水で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、(溶出溶媒: ベンゼン: アセトン=20:1)、5-シクロプロピルメトキシカルボニル-3-ヘプタロキシカルボニル-2-メトキシメチルオキシ-6-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン61.5mg(77%)を得た。

上記化合物10.3mgをクロロホルム0.2mlに溶解し、炭酸塩0.2mlを加え100℃で2時間反応



させた。反応液を飽和炭酸カリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を留去し、粗結晶を得た。これを酢酸ニチル-*n*-ヘキサン溶液より再結晶し、目的化合物8.5g(100%)を得た。該化合物の特性を表1に示す。

表 1



化合物番号 (製造例番号)	化合物	収率 (%)	性状	IRスペクトル (CHCl <sub>3</sub> , cm <sup>-1</sup> )	NMRスペクトル (270MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	高分解能マスペクトル
1 (A-a)	X=3-ニトロ基 R <sup>1</sup> =R <sup>2</sup> =エチル基	91	結晶 融点107-108° (酢酸エチル-ヘキサン)	3400, 1780 1725, 1645	1.28(3H, t, J=7Hz) 1.35(3H, t, J=7Hz) 2.42(3H, s), 4.12-4.45(4H, m), 0.40(1H, s), 7.47-8.23(5H, m)	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> 計算値: 377.1227 実測値: 377.1264
2 (A-a)	X=3-ニトロ基 R <sup>1</sup> = <i>n</i> -ヘプタール基 R <sup>2</sup> =エチル基	80	結晶 融点107-108° (酢酸エチル-ヘキサン)	3400, 1780 1720, 1645	0.86(3H, t, J=7Hz) 1.15-1.45(11H, m), 1.62-1.80(2H, m), 2.42(3H, s), 4.13-4.36(4H, m), 6.38(1H, s), 7.44-8.60(5H, m)	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> 計算値: 447.4903 実測値: 447.4886
3 (B)	X=3-ニトロ基 R <sup>1</sup> =2-( <i>N</i> -ベンジル- <i>N</i> -メチルアミノ)エチル基 R <sup>2</sup> =エチル基	38	油状物質	3400, 1780 1730, 1650	1.27(3H, t, J=7Hz) 2.27(3H, s), 2.41(3H, s), 2.75(2H, t, J=6Hz) 3.56(2H, s), 4.11-4.29(2H, m), 4.40(2H, t, J=6Hz), 6.40(1H, s), 7.20-8.23(10H, m)	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> 計算値: 496.5226 実測値: 496.5238
4 (A-a)	X=3-ニトロ基 R <sup>1</sup> = <i>n</i> -ヘプタール基 R <sup>2</sup> =シクロプロピルメチル基	25	結晶 融点70-72° (酢酸エチル-ヘキサン)	3400, 1780 1730, 1650	0.20-0.32(2H, m), 0.50-0.63(2H, m), 0.67(3H, t, J=7Hz), 1.08-1.41(9H, m), 1.68-1.73(2H, m), 2.43(3H, s), 3.91-4.05(2H, m), 4.27(2H, t, J=7Hz), 6.41(1H, s), 7.47-8.30(5H, m)	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> 計算値: 473.5284 実測値: 473.5319

5 (A-a)	X=2-ニトロ基 R <sup>1</sup> =m-ヘプタニル基 R <sup>2</sup> =エチル基	10	結晶 融点 88-90° (酢酸エチル ヘキサン)	3400, 1770 1720, 1645	0.86 (3H, t, J=7Hz), 1.12-1.42 (11H, m), 1.51-1.78 (2H, m), 2.41 (3H, s), 4.00-4.32 (4H, m), 7.01 (1H, s), 7.40-8.02 (5H, m)	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> 計算値: 447.4903 実測値: 447.4922
6 (C)	X=2-ニトロ基 R <sup>1</sup> =m-ヘプタニル基 R <sup>2</sup> =シクロプロピルメチル基	40	結晶 融点 101-104° (酢酸エチル ヘキサン)	3400, 1770 1730, 1645	0.10-0.28 (2H, m), 0.39-0.56 (2H, m), 0.86 (3H, t, J=7Hz), 1.00-1.41 (9H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.78-4.03 (2H, m), 4.13-4.30 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.40-8.00 (5H, m)	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> 計算値: 473.5284 実測値: 473.5302
7 (B)	X=3-ニトロ基 R <sup>1</sup> =2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル基 R <sup>2</sup> =シクロプロピルメチル基	13	油状物質	3270, 1780 1720, 1645	0.14-0.30 (2H, m), 0.45-0.62 (2H, m), 1.02-1.20 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=6Hz), 3.55 (2H, s), 3.87-4.09 (2H, m), 4.39 (2H, t, J=6Hz), 5A2 (1H, s), 7.15-8.31 (10H, m)	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> 計算値: 522.5607 実測値: 522.5584
8 (B)	X=3-クロル基 R <sup>1</sup> =2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル基 R <sup>2</sup> =エチル基	11	油状物質	3400, 1780 1725, 1645	1.26 (3H, t, J=7Hz), 2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.74 (2H, t, J=6Hz), 3.55 (2H, s), 4.10-4.32 (2H, m), 4.38 (2H, t, J=6Hz), 6.31 (1H, s), 7.17-7.52 (9H, m), 7.67-7.88 (1H, s, s)	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>7</sub> 計算値: 485.9701 実測値: 485.9737
9 (B)	X=3-ニトロ基 R <sup>1</sup> =2-(4-N-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル)エチル基 R <sup>2</sup> =エチル基	28	油状物質	3400, 1780 1725, 1645	1.27 (3H, t, J=7Hz), 2.20-2.80 (13H, m), 4.10-4.48 (5H, m), 6.36 (1H, s), 7.11-8.29 (15H, m)	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> 計算値: 627.7007 実測値: 627.7041

10 (B)	X=3-ニトロ基 R <sup>1</sup> =2-(N-ベンジル-N-ジメチルアミノ)エチル基 R <sup>2</sup> =エチル基	37	油状物質	3400, 1780 1720, 1640	1.26 (3H, t, J=7Hz), 2.50 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=6Hz), 3.30 (2H, d, J=7Hz), 3.68 (2H, s), 4.14-4.50 (4H, m), 6.12-6.59 (3H, m), 7.10-8.30 (15H, m)	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> 計算値: 598.6592 実測値: 598.6549
11 (A-b)	X=3-ニトロ基 R <sup>1</sup> =3,3-ジフェニル-プロピル基 R <sup>2</sup> =エチル基	13	油状物質	3400, 1780 1730, 1650	1.28 (3H, t, J=7Hz), 2.31-2.68 (5H, m), 4.05-4.38 (5H, m), 6.36 (1H, s), 7.09-8.30 (15H, m)	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> 計算値: 543.5795 実測値: 543.5823

## 実施例 D

本発明のN置換3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体の冠血管拡張作用について試験を行った。

## 試験方法

体重400~500gのハートレー(Harley)系モルモットを、横臥位速やかに摘出した心臓をランゲンドルフ離脱法(J. Pharmacol. Methods 2, 143 (1979))に従って、95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>混合ガスを通気し、37°に保温したクレブス-ヘンゼleit(Krebs-Henseleit)液で定流量(6 ml/分)循環した。

灌流圧は圧力変換器で測定した。

サンプルの調整は被験化合物1mgをジメチルスルホキシドと生理食塩水(1:9)の混合物1mlに溶解後、生理食塩水を用い所定の濃度に希釈調整した。この溶液0.1mlを大動脈カニユーレに接続したゴム管を通して直接冠動脈内に投与し、表2に示すようなED<sub>50</sub>(μg/心臓)を得た。表中の化合物番号は前記実施例における化合物番号である。

を、第II誘導により心電図を、又心電図のR波でチコメーターを駆動して心拍数を、平均血圧値と平均冠動脈血流量の出力を兼用ユニット(EO-601G、日本電産(株))に入力して血管抵抗値を連続測定し、すべてのパラメーターをポリグラフ(RM-600、日本電産(株))上に同時記録した。

薬物はすべて予め大動脈に挿入したカニユーレより注入した。

次に示すような静脈注射によるED<sub>50</sub>(μg/kg)、およびT<sub>1/2</sub>(分)(最大反応に達してから50%回復するまでの時間)値を得た。

表 3

化合物番号	2	4	5	6
ED <sub>50</sub> (μg/kg)	3.7	3.0	5.4	2.3
T <sub>1/2</sub> (分)	1.9	2.0	2.6	4.0

## 発明の効果

本発明の化合物は、強い血管拡張作用を有し、しかも安定かつ作用の持続時間が長いため、冠状

る。

表 2

化合物番号	1	2	3
ED <sub>50</sub> (μg/心臓)	0.50	0.33	3.30

## 実施例 E

本発明の3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体の麻酔犬椎骨動脈血管抵抗に対する薬理作用(ED<sub>50</sub>)について試験した。

## 試験方法

雄雄雑犬(7~14kg)をテオペンターナルトリウム(35mg/kg、腹腔内投与)で麻酔、ウレタン(400mg/kg、静脈内投与)および4-クロラロース(60mg/kg、静脈内投与)で麻酔し、人工呼吸下にて、試験を行った。胸部第一肋間切開により、左椎骨動脈を露出させ、その起始部に血流測定用プローブを装着し、電磁血流計(MF-27、日本電産(株))にて血流値を測定した。

また同時に右大動脈より全身血圧(平均血圧)

血管拡張薬循環改善薬および降圧薬として特に有効である。少量の投与量および少ない投与回数で治療を行えるので安全且つ簡便に治療を継続できる。

特許出願人 サントリー株式会社

代理人 井野士 尚 櫻 三

(外5名)

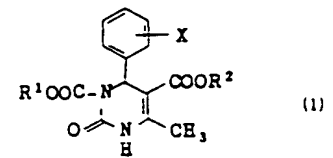
## 手 続 補 正 書

(別紙)

昭和61年6月23日

(1) 特許請求の範囲を次のように訂正する。

〔(1) 一般式



く式中Xは水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子を表わし；R<sup>1</sup> は炭素数1から10の直鎖、分枝、環状、直鎖-環状アルキル基、基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y (ここでnは0-5の整数を表わし；Yは置換または非置換アリール基、または基-N $\begin{smallmatrix} \text{---} \end{smallmatrix}$ N-A (ここでAは、置換または非置換アラルキル基を表わす。)を表わす。)、または基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N $\begin{smallmatrix} \text{---} \end{smallmatrix}$ N $\begin{smallmatrix} \text{---} \end{smallmatrix}$  (ここでmは1から3の整数を表わし、R<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> は同一もしくは異なるアルキル基、アリール基、アラルキル基またはアリールアルケニル基を表わす。)を表わし；R<sup>2</sup> は炭素数1から5の直鎖、分枝、環状、直鎖-環状

特許庁長官 宇 賀 道 郎 殿

## 1. 事件の表示

昭和60年特許願第 228281 号

## 2. 発明の名称

新規なN置換3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体、  
その製造法及び循環器系疾患治療剤

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所

名 称 (190) サントリー株式会社

## 4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル206号室(電話 270-6641-6)

氏 名 (2770) 弁理士 湯 浅 恭

## 5. 補正の対象

明細書の〔特許請求の範囲〕と〔発明の詳細な説明〕の欄

## 6. 補正の内容

別紙の通り

アルキル基を表わす。＞

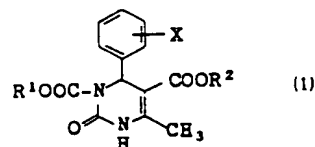
を有する新規N置換3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体またはその医薬として適当な假付加塩。

(2) Yがフェニル基、ジフェニル基または基

-N $\begin{smallmatrix} \text{---} \end{smallmatrix}$ N-A (ここでAは、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ジフェニルメチル基、ジフェニルエチル基またはジフェニルプロピル基を表わす。)である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

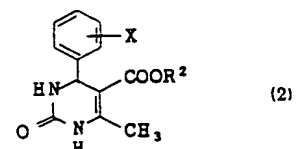
(3) R<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> がメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンシル基、フェニル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、ステリル基、フェニルプロペニル基またはフェニルブテニル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(4) 一般式

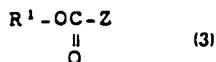


く式中Xは水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子を表わし；R<sup>1</sup> は炭素数1から10の直鎖、分枝、環状、直鎖-環状アルキル基、基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y (ここでnは0-5の整数を表わし、Yは置換または非置換アリール基、または基-N $\begin{smallmatrix} \text{---} \end{smallmatrix}$ N-A (ここでAは、置換または非置換アラルキル基を表わす。)を表わす。)、または基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N $\begin{smallmatrix} \text{---} \end{smallmatrix}$ N $\begin{smallmatrix} \text{---} \end{smallmatrix}$  (ここでmは1から3の整数を表わし、R<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> は同一もしくは異なるアルキル基、アリール基、アラルキル基またはアリールアルケニル基を表わす。)を表わし；R<sup>2</sup> は炭素数1から5の直鎖、分枝、環状、直鎖-環状アルキル基を表わす。＞

を有する新規N置換3,4-ジヒドロピリミジン-2-オン誘導体およびその医薬として適当な假付加塩の製造方法であつて、(a) 一般式(2)



(式中XおよびR<sup>2</sup>は前記定義に同じである。)  
で表わされる化合物を塩基、次いで一般式(3)



(式中R<sup>1</sup>は上記定義に同じであり、Zはハロゲン原子を表わす。)

で表わされるハロゲン酸エステル誘導体と反応させ、  
所望により、さらに医薬として適当な酸で処理する

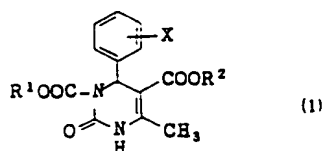
か、  
または、(b) 上記3,4-ジヒドロピリミジン-2-  
オン誘導体(2)を塩基、次いでホスゲンまたはトリ  
クロロメチルクロロ酸エステル(ホスゲンダイ  
マー)と反応させ、さらに有機アミン存在下、  
一般式(5)



(式中R<sup>1</sup>は前記定義に同じである。)

で表わされるアルコールと反応させ、所望により、  
さらに医薬として適当な酸で処理するか、

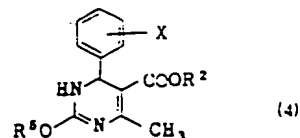
または、(c) 上記3,4-ジヒドロピリミジン-2-  
オン誘導体(2)を金属塩基と反応させた後、エノ



く式中Xは水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子を  
表わし；R<sup>1</sup>は炭素数1から10の直鎖、分枝、  
環状、直鎖-環状アルキル基、基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y  
(ここでnは0~5の整数を表わし；Yは置換ま  
たは非置換アリール基、または基-N<sub>1</sub>N<sub>2</sub>-A (こ  
こでAは、置換または非置換アラルキル基を表わ  
す。)を表わす。)、または基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sub>1</sub>N<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>  
(ここでnは1から3の整数を表わし、R<sup>3</sup>およ  
びR<sup>4</sup>は同一もしくは異なるアルキル基、アリ  
ール基、アラルキル基またはアリールアルケニル基  
を表わす。)を表わし；R<sup>2</sup>は炭素数1から5の  
直鎖、分枝、環状、直鎖-環状アルキル基を表わ  
す。>

を有する新規N置換3,4-ジヒドロピリミジン-  
2-オン誘導体またはその医薬として適当な酸付

レートの保護基R<sup>3</sup>を導入することにより一般式  
(4)



(式中R<sup>2</sup>およびXは前記定義に同じであり、  
R<sup>3</sup>はエノレートの保護基である。)

の化合物を得、これを塩基、次いで上記ハロゲン  
酸エステル誘導体(3)と反応させた後、保護基R<sup>3</sup>を  
酸で加水分解して式(1)の化合物とし、所望により、  
さらに医薬として適当な酸で処理することを特徴  
とする方法。

(5) 塩基が金属ハイドライドである特許請求の範  
囲第4項記載の方法。

(6) 保護基R<sup>3</sup>が低級アルコキシアルキル基であ  
る特許請求の範囲第4項記載の方法。

(7) 一般式

加塩を有効成分として含む循環系疾患治療剤。J

(2) 明細書を次のように訂正する。

頁	行	誤	正
13	7	-23℃	-25~-10℃
14	1		
20	2		
25	13	クロロメチル、メチル エーテル	クロロメチル、メチル エーテル
33	8~9	カニユール	カニユール